

抗体をデザインする：低分子化合物の免疫測定法(第27回医療短大研究会)

著者	丹羽 俊文
雑誌名	東北大学医療技術短期大学部紀要 = Bulletin of College of Medical Sciences, Tohoku University
巻	12
号	2
ページ	164-165
発行年	2003-07-31
URL	http://hdl.handle.net/10097/33824

第 27 回医療短大研究会

平成 14 年 7 月 22 日 (月) 18:30~19:30

医療技術短期大学部 大講義室

演題:「抗体をデザインする —低分子化合物の
免疫測定法—」

講師: 丹羽俊文先生 (東北大学医療技術短期大学
部衛生技術学科助教授)

医療分野における分析化学は複雑なマトリックスである生体試料を対象とする。ホルモンや薬物などの微量生理活性物質を測定する場合、構造の酷似した同族体・代謝物から識別できる特異性とともにより優れた感度が要求される。免疫測定法 immunoassay は、抗体の特異性を利用した微量測定法であり、検体処理能力にも優れる。さらに抗体は動物を免疫することで「カスタムメイド」に近い形で調製可能であり、汎用性に優れることから検査分野でも広く普及している。本法の特徴は、生体由来の機能分子である抗体を分子認識能を持つ試薬として位置づけた点にあり、その特性がアッセイの正確度と感度を左右する。本講演では、低分子化合物を対象にとりあげ、抗体の分子認識能の制御およびアッセイの高感度化について述べる。

ステロイドホルモンや多くの薬物のような低分子(ハプテン)はそれ自身免疫原性がないため、抗体を調製するには蛋白等の高分子(キャリア)と結合させて免疫する必要がある。この際ハプテン分子上のキャリア結合位置が産生する抗体の特異性に大きく影響を与え、結合部近傍に対する抗体の認識は低いことが知られている。

Estriol は胎児胎盤系機能の指標として重要とされるエストロゲンである。妊婦血中 estriol の約 45% は二重抱合体 3-sulfate 16-glucuronide であるといわれている。従来このような抱合体の測定は分画、酵素水解後の遊離型を対象としており、抱合の型式・位置に関する情報を喪失するという欠点があった。そこでこの二重抱合体の体内動態を直接測定することを目的として特異的抗体の調

製を行った。化合物の特徴的構造を有する A, D 環から離れた B 環上 6 位を介して BSA 結合体を調製し、家兎より抗血清を得た。ラジオイムノアッセイにより抗体の評価を行ったところ、予想通り二重抱合体のみに特異性を示し、他の抱合体や近縁ステロイドとの大きな交差反応性は認められなかった。本抗体を用いる測定により、妊婦血清中の estriol 二重抱合体は妊娠週齢とともに増大し分娩後急速に消失することが明らかとなった。

肝胆道疾患時に血中濃度が上昇する胆汁酸は側鎖カルボキシル基におけるグリシン、タウリン抱合のほか、ステロイド核上水酸基の sulfate, glucuronide としても存在する。最近、原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) 患者尿中より新規抱合体として ursodeoxycholic acid 7-N-acetylglucosaminide (NAG) が見いだされ、疾患との関連からその体内動態が注目されている。我々はその構造を世界に先駆けて証明するとともに酵素免疫測定法 (EIA) を開発した。この場合、抗体は側鎖抱合形式に関係なく 7 位の糖を認識することが重要となる。そこで側鎖を利用して BSA を結合させた免疫原を調製し抗体を作製した。EIA の結果、この抗体は予想通り側鎖抱合形式によらず 7-NAG を群特異的に認識していた。同様にしてマウスより群特異的モノクローナル抗体を調製することにも成功した。一般にモノクローナル抗体は「特異性に優れた抗体」のことと誤解されているが、この事実からもクローナリティーと特異性は互いに独立した事象であることが理解できる。

蛋白などの多価抗原では、異なる抗原決定基を認識する複数の抗体を利用し、これを組合せた非競合型アッセイ系を設定できるが、ハプテンでは競合型アッセイ系によらざるを得ず、 10^{-21} mol といった超高感度測定系を構築することは困難である。近年、抗ハプテン抗体とその抗原結合部位を認識する抗イディオタイプ抗体を組合せることにより非競合型測定系が構築可能であることが提唱されている。我々は下垂体副腎系機能検査指標である 11-deoxycortisol (11DC) をとりあげ、モノクローナル抗 11DC 抗体可変部のそれぞれフレームワーク部位と CDR 部位を認識する 2 種の抗イ

ディオタイプ抗体を組合せた非競合型測定系を構築し、競合型測定系に比して約 10 倍検出限界が上昇することを示した。

第 28 回医療短大研究会

平成 14 年 9 月 27 日（金）18:00～19:30

医療技術短期大学部 大講義室

演題：「上肢の機能再建」

講師：関 敦仁先生（国立相模原病院リハビリテーション科整形外科部長）

上肢機能の再建とは、失った運動や感覚を日常動作に利用できるように作り直すことです。関節の変形に対して人工関節を置換する手術はよく知られていますが、今回は比較的珍しいものを集めました。再建の対象は、中枢神経障害による麻痺手から末梢の筋や神経の障害、関節の変形などです。しかし、再建を考える時は、まず、障害者や患者にとって本当に再建の必要があるのかを検討します。リハビリテーションの一環として生活指導をしたり、介護支援の体制を整えたりする方が良いかもしれません。再建の功罪について情報提供を続け、患者の QOL 向上に何が必要かをよく話し合うことが重要です。では、再建の実例を挙げます。

1. 脳性麻痺、つまみ障害。指の付け根の関節（MP 関節）がすべて過伸展しているため、指先がわずかに屈伸するもののつまみ動作ができない症例です。これには指を伸展するための腱を延長し、さらに他の腱を付け替えて、つまみのできるような手の格好を作りました。親指と人差し指の先がくっつくようになり、つまみと開きが可能になりました。
2. 頸髄損傷、握り障害。頸椎・頸髄の損傷により、手関節の伸展は可能ですが、指は曲げ伸ばしができません。腱移行術を 4 カ所、母指の関節固定を 1 カ所行い、やっと横つまみができるようになりました。

3. 頸髄損傷、FES 再建。上肢に電極を埋め込み、複数の筋肉をバランスよく収縮させると、握りやつまみの手の形を作ることができます。これを利用してレバーを握り、肩周囲の随意で動く筋を使って、電動車椅子などをうまく操作しています。
4. 腕神経叢損傷、右上肢機能全廃。まず、脊髄造影により脊髄から引き抜かれた神経根を調べます。手に行く神経は全部引き抜かれていたので、呼吸補助筋に指示を伝える肋間神経を使い、肘の屈曲と手の感覚の再建を行いました。術後は、筋電モニターを使い、肘を曲げる筋の活動を上げられるように、うまく息を吸ってもらいます。術後 1 年では、下垂位から屈曲 120 度まで上げられるようになりました。
5. その他に、末梢部位の再建として、知覚神経をつけた皮膚の移植、母指の運動障害に対する腱移行、リウマチによる変形手指に対する人工関節と腱移行、肋軟骨や手首の軟骨を利用した指関節の再建などを紹介しました。

第 29 回医療短大研究会

平成 14 年 11 月 11 日（月）18:00～19:30

医療技術短期大学部 大講義室

演題：「脳からみる心」

講師：山鳥 重先生（東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻高次機能障害学分野教授）

ここはとりとめがなく把握しがたいものだと思われがちだが、それはここをここだけで考えるからで、こちらの構造を脳の構造と重ね合わせて考えると、こちらの働きが少しだけ理解しやすくなる。

まず脳には網様体賦活系といわれる構造が間脳、中脳、橋の中心部に広がっている。この系の前端（すなわち視床）からはさらに大脳新皮質全域に神経が投射している。このシステムが活動す